

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 635 460**
à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction
②1 N° d'enregistrement national : **89 07203**
⑤1 Int Cl⁵ : A 61 K 31/195.

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

- | | |
|---|--|
| ②2 Date de dépôt : 31 mai 1989.
③0 Priorité : JP, 16 août 1988, n° 203498/1988.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 8 du 23 février 1990.
⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés : | ⑦1 Demandeur(s) : <i>SS Pharmaceutical Co., Ltd., société de droit japonais. — JP.</i>

⑦2 Inventeur(s) : Minoru Okada ; Syuichi Kasai ; Akira Iwasa.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Malémont. |
|---|--|

⑤4 Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée.

⑤7 On décrit une préparation de diclofénac sodique à action de longue durée. La préparation comprend un composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue qui est préparé par application d'un enrobage à libération entretenue sur une composition pharmaceutique comprenant du diclofénac sodique et un acide organique. Elle peut diminuer la concentration maximale de diclofénac dans le sang en abaissant et en contrôlant la vitesse de libération du diclofénac sodique, et maintenir constante la concentration de diclofénac dans le sang pendant une période de temps extrêmement longue. Le risque qu'il se produise des effets secondaires est réduit et les patients échappent à l'inconvénient d'une administration fréquente du médicament.

FR 2 635 460 - A1

D

PRÉPARATION DE DICLOFÉNAC SODIQUE À ACTION DE LONGUE DURÉE.

La présente invention porte sur une préparation de diclofénac sodique à action de longue durée, et, plus particulièrement, sur une préparation de diclofénac sodique à action de longue durée comprenant un composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue, qui est préparé par application d'un enrobage à libération entretenue sur une composition pharmaceutique comprenant du diclofénac sodique et un acide organique.

L'utilité du diclofénac sodique, qui est une sorte de médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien, est fortement appréciée en raison de ses actions anti-inflammatoire et analgésique fortes. Le diclofénac sodique a donc une large utilisation clinique. La demi-vie de la concentration de ce composé dans le sang est cependant très courte. Ceci entraîne le désagrément d'avoir à administrer le composé trois fois par jour, chaque fois après le repas. Ce désagrément conduit à une non-accommodation du patient, telle qu'un défaut de prise du composé. C'est une situation défavorable à un contrôle clinique correct. Un autre problème soulevé par l'administration du diclofénac sodique est un effet secondaire significatif dû à une augmentation rapide de sa concentration dans le sang. Il y a donc une demande pour le développement d'une préparation de diclofénac sodique à action de longue durée qui soit capable de manifester l'effet du diclofénac sodique de la manière la plus sûre et la plus efficace sur une longue période de temps.

Compte tenu de cette situation, les présents inventeurs ont conduit une recherche relative à un composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue. Comme résultat, les inventeurs ont découvert qu'un composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue, qui est préparé par application d'un enrobage à libération entretenue sur une composition pharmaceutique comprenant du diclofénac sodique et un acide organique, est capable de diminuer la concentration en diclofénac dans le sang et de

maintenir constante la concentration sur une période de temps prolongée.

La présente invention a donc pour but de proposer une préparation de diclofénac sodique à action de longue
5 durée, comprenant un composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue, qui est préparé par application d'un enrobage à libération entretenue sur une composition pharmaceutique comprenant du diclofénac sodique et un acide organique.

10 D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront aisément à la lecture de la description suivante.

La Figure 1 est un graphique montrant les résultats obtenus dans l'essai de dissolution de l'Exemple
15 d'Essai 1 ci-après, sur lequel on a représenté la variation du taux de dissolution du diclofénac sodique au cours du temps.

La Figure 2 est un graphique montrant les résultats obtenus dans l'Exemple d'Essai 2 ci-après, sur
20 lequel on a représenté la variation du taux de dissolution du diclofénac sodique au cours du temps.

La Figure 3 est un graphique montrant les résultats obtenus dans l'Exemple d'Essai 3 ci-après, sur lequel on a représenté la variation de la concentration
25 plasmatique du diclofénac au cours du temps.

La Figure 4 est un graphique analogue à la Figure 3 montrant les résultats obtenus dans l'Exemple d'Essai 4.

Dans cette invention, la composition
30 pharmaceutique comprenant du diclofénac sodique et un acide organique contient au moins 2 parties en poids, de façon particulièrement préférée, 2-50 parties en poids, d'acide organique, pour 100 parties en poids de diclofénac sodique. Sont donnés comme exemples d'acides organiques qui peuvent
35 être utilisés, l'acide citrique, l'acide ascorbique, l'acide fumarique, l'acide tartrique, l'acide succinique, l'acide

malique, et l'acide adipique, ainsi que des mélanges de deux de ces acides ou davantage.

Un acide organique et le diclofénac sodique peuvent être mélangés, ou bien chacun d'eux peut composer des couches séparées. On peut obtenir une formulation d'un
5 acide organique et du diclofénac sodique en couches séparées, par exemple, en appliquant une couche de poudres fines d'acide organique sur des comprimés, granulés, granulés fins, perles, ou similaires, contenant du
10 diclofénac sodique et en les moulant par compression. En variante, on peut faire adhérer des poudres fines d'acide organique sur les surfaces de comprimés, granulés, granulés fins, perles ou similaires, de diclofénac sodique.

Tous composés utilisés de façon classique comme enrobage à libération entretenue peuvent être utilisés pour
15 atteindre les objectifs de la présente invention. Des exemples spécifiques qui peuvent être donnés comprennent des polymères insolubles dans l'eau, tels que l'éthylcellulose, les copolymères de méthacrylate d'aminoalkyle, le
20 poly(acétate de vinyle), le poly(chlorure de vinyle), le polyéthylène, et similaires ; des polymères solubles dans l'intestin, tels que l'acétate phtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropyl méthylcellulose, l'acétate succinate d'hydroxypropyl méthylcellulose, la carboxyméthyl-
25 éthylcellulose, les copolymère styrène-acide acrylique, les copolymères d'acide méthacrylique, les copolymères d'anhydride d'acide maléique, la gomme-laque, et similaires ; les cires de paraffine, telles que la paraffine, la cire microcristalline, et similaires ; des alcools supérieurs,
30 tels que l'alcool stéarylique, l'alcool cétylique, et similaires ; des esters d'acides gras supérieurs, tels que les esters d'acides gras et de glycérol, les huiles hydrogénées, la cire de carnauba, la cire d'abeille, la cire (trouble) du Japon, et similaires ; et des acides gras
35 supérieurs, tels que l'acide stéarique, l'acide palmitique, l'acide myristique, l'acide béhénique, et similaires (ou les sels de sodium, de calcium ou de magnésium de ces acides

gras supérieurs). Parmi ceux-ci, les composés préférables sont les polymères insolubles dans l'eau et les polymères solubles dans l'intestin qui sont solubles dans l'eau à un niveau d'acidité se situant dans la plage d'environ
5 pH 5,5-7, en particulier, d'environ pH 7.

Les composés ci-dessus peuvent être utilisés comme enrobage à libération entretenue, soit individuellement, soit en combinaison. D'autres composés peuvent également être formulés en enrobages à libération entretenue. Sont
10 donnés à titre d'exemples d'enrobages à libération entretenue idéaux, un enrobage soluble dans l'intestin comprenant 1 partie en poids de copolymère d'acide méthacrylique S (copolymère acide méthacrylique-méthacrylate de méthyle contenant 25,0-34,5% d'acide méthacrylique sur
15 une base sèche ; marque de fabrique : Eudragit S), 0,03-0,3 partie en poids d'ester d'acides gras et de glycérol, et 0,01-1,5 partie en poids de talc, et un enrobage insoluble dans l'eau comprenant 1 partie en poids de polymère insoluble dans l'eau, 0,2-0,5 partie en poids de polyvinyl
20 pyrrolidone, et 0,01-1,5 partie en poids de talc.

Dans la préparation du composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue de la présente invention, une composition pharmaceutique contenant du diclofénac sodique et un acide organique, et, de façon
25 facultative, des additifs appropriés, est microencapsulée par un procédé classique. En variante, cette composition pharmaceutique en tant que telle, ou après l'addition d'additifs appropriés, tels que des liants, des lubrifiants, des agents de désintégration, des véhicules, des agents
30 retardant la désintégration, des plastifiants, des agents de coloration, des agents de flaveur, et similaires, est façonnée en comprimés, granulés, granulés fins, perles, ou similaires, conformément aux procédés classiques. Ensuite, un revêtement à libération entretenue est appliqués sur ces
35 derniers.

La quantité de l'enrobage à libération entretenue à utiliser varie en fonction des types de préparation.

Habituellement, une quantité allant de 1 à 80% en poids sur la base de la quantité de la composition pharmaceutique est applicable. Dans le cas des enrobages solubles dans l'intestin, une quantité de 10-80% en poids, en particulier de 10-60% en poids, est préférable. Une quantité de 1-80% en poids, en particulier de 3-60% en poids, est préférable pour des enrobages insolubles dans l'eau.

Le composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue ainsi préparé peut être utilisé tel quel comme préparation de diclofénac sodique à action de longue durée. Dans un autre mode de réalisation, cette préparation de composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue est combinée avec un composant à base de diclofénac sodique auquel il n'est pas appliqué de traitement de libération entretenue pour obtenir une préparation de diclofénac sodique à action de longue durée.

On peut préparer cette dernière préparation, pour laquelle un composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue et un composant à base de diclofénac sodique à libération rapide sont formulés, en mélangeant les deux ou en formant des couches de chaque composant à base de diclofénac sodique. La proportion du composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue et du composant diclofénac sodique à libération rapide dans la préparation varie en fonction de la concentration de diclofenac visée dans le sang et la durée de vie souhaitée. Habituellement, la quantité préférable de diclofénac sodique du composant à base de diclofénac sodique à libération rapide par rapport à la quantité totale de diclofénac sodique de la préparation est de 10-50% en poids, la plage particulièrement préférée étant de 20-40% en poids.

Il n'y a pas de limitations spécifiques en ce qui concerne les types de préparation de diclofénac sodique à action de longue durée de la présente invention. Ce peut être des poudres, des granulés fins, des granulés, des perles, des capsules, des comprimés, ou similaires.

La préparation de diclofénac sodique à action de longue durée de la présente invention, préparée comme cela vient d'être décrit d'une façon complète, peut diminuer la concentration maximale du diclofénac dans le sang en abaissant et en contrôlant la vitesse de libération du diclofénac sodique à partir de la préparation. Elle peut maintenir constante la concentration du diclofénac dans le sang pendant une période de temps extrêmement longue. Ceci réduit le risque qu'il se produise des effets secondaires et, en même temps, peut fournir une prescription du type «administration une fois par jour».

D'autres caractéristiques de la présente invention ressortiront de la description suivante des modes de réalisation typiques qui sont donnés à des fins d'illustration de la présente invention et qui ne sont pas destinés à en limiter la portée.

EXEMPLES

Exemple 1

(1) Préparation de granulés non-enrobés A :

800 g de diclofénac sodique, 200 g d'acide citrique, et 200 g d'amidon de maïs ont été mélangés et pulvérisés. Les poudres fines ainsi préparées ont été traitées pour obtenir des granulés sphériques, à l'aide de 600 g de sucrose purifié qui correspondait à une fraction granulométrique de 595-841 μm (20-28 mesh), comme noyau, tout en pulvérisant une solution de 25 g d'hydroxypropyl cellulose dans 475 g d'alcool éthylique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant 3 heures à 55°C. Puis on a fait passer ces granulés séchés à travers un tamis de 1,19 mm d'ouverture de maille (14 mesh), en faisant suivre par un passage à travers un tamis de 595 μm d'ouverture de maille (28 mesh). Les granulés qui n'ont pas traversé le tamis de 595 μm d'ouverture de maille (28 mesh) ont été pris comme granulés non-enrobés A. La formulation de ces granulés non-

enrobés A était la suivante :

	Composant	% en poids
5	Diclofénac sodique	43,7
	Acide citrique	11,0
	Amidon de maïs	11,0
	Sucrose purifié	32,9
	Hydroxypropyl cellulose	1,4
10	Total	100,0

(2) Préparation de granulés à action de longue durée A-1 de la présente invention

600 g de granulés non-enrobés A ont été placés dans un appareil d'enrobage à lit fluidisé. Les granulés ont été soumis à un enrobage par pulvérisation avec 1 263 g d'un liquide d'enrobage ayant la composition suivante, conformément à un procédé classique, pour obtenir des granulés à action de longue durée A-1. Le poids de l'enrobage représentait environ 8% du poids des granulés non-enrobés.

	Composant	% en poids
25	Ethylcellulose	2,7
	Polyvinyl pyrrolidone K30	0,9
	Talc	0,2
	Alcool éthylique	96,2
30	Total	100,0

Exemple 2

Préparation de granulés à action de longue durée A-2 de la présente invention, présentant une couche extérieure à libération rapide

50,7 g de diclofénac sodique et 149,3 g d'amidon de maïs ont été mélangés et pulvérisés. Les poudres fines

ainsi préparées ont été traitées pour obtenir des granulés sphériques, à l'aide de 500 g des granulés à action de longue durée A-1 comme noyau, tout en pulvérisant une solution de 4 g d'hydroxypropyl cellulose dans 76 g d'alcool éthylique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant 2 heures à 55°C pour obtenir des granulés à action de longue durée A-2 de la présente invention, présentant une couche extérieure à libération rapide.

Exemple 3

(1) Préparation de granulés non-enrobés B :

1 000 g de diclofénac sodique, 30 g d'acide fumarique, et 170 g d'amidon de maïs ont été mélangés et pulvérisés. Les poudres fines ainsi préparées ont été traitées pour obtenir des granulés sphériques, à l'aide de 600 g de sucrose purifié qui correspondait à une fraction granulométrique de 595-841 μm (20-28 mesh), comme noyau, tout en pulvérisant une solution de 25 g d'hydroxypropyl cellulose dans 475 g d'alcool éthylique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant 3 heures à 55°C. Puis on a fait passer ces granulés séchés à travers un tamis de 1,19 mm d'ouverture de maille (14 mesh), en faisant suivre par un passage à travers un tamis de 595 μm d'ouverture de maille (28 mesh). Les granulés qui n'ont pas traversé le tamis de 595 μm d'ouverture de maille (28 mesh) ont été pris comme granulés non-enrobés B. La formulation de ces granulés non-enrobés B était la suivante :

Composant	% en poids
Diclofénac sodique	54,8
Acide fumarique	1,6
Amidon de maïs	9,3
Sucrose purifié	32,9
Hydroxypropyl cellulose	1,4
Total	100,0

(2) Préparation de granulés à action de longue durée B-1 de la présente invention

600 g de granulés non-enrobés B ont été placés dans un appareil d'enrobage à lit fluidisé. Les granulés ont été soumis à un enrobage par pulvérisation avec 1 667 g d'un liquide d'enrobage ayant la composition suivante, conformément à un procédé classique, pour obtenir des granulés à action de longue durée B-1.

La quantité de l'enrobage était d'environ 20% sur la base du poids des granulés non-enrobés.

Composant	% en poids
Copolymère d'acide méthacrylique S	6,5
Ester d'acides gras et de glycérol	0,5
Talc	0,2
Alcool éthylique	92,8
Total	100,0

Exemple 4

(1) Préparation de granulés non-enrobés C :

800 g de diclofénac sodique, 200 g d'acide fumarique, et 200 g d'amidon de maïs ont été mélangés et pulvérisés. Les poudres fines ainsi préparées ont été traitées pour obtenir des granulés sphériques, à l'aide de 600 g de sucrose purifié qui correspondait à une fraction granulométrique de 595-841 μm (20-28 mesh), comme noyau, tout en pulvérisant une solution de 25 g d'hydroxypropyl cellulose dans 475 g d'alcool éthylique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant 3 heures à 55°C. Puis on a fait passer ces granulés séchés à travers un tamis de 1,19 mm d'ouverture de maille (14 mesh), en faisant suivre par un passage à travers un tamis de 595 μm d'ouverture de maille (28 mesh). Les granulés qui n'ont pas traversé le tamis de 595 μm d'ouverture de maille (28 mesh) ont été pris comme

granulés non-enrobés C. La formulation de ces granulés non-enrobés C était la suivante :

5	Composant	% en poids
	Diclofénac sodique	43,7
	Acide fumarique	11,0
	Amidon de maïs	11,0
	Sucrose purifié	32,9
10	Hydroxypropyl cellulose	1,4
	Total	100,0

(2) Préparation de granulés à action de longue durée C-1 de la présente invention

15 600 g de granulés non-enrobés C ont été placés dans un appareil d'enrobage à lit fluidisé. Les granulés ont été soumis à un enrobage par pulvérisation avec 1 667 g d'un liquide d'enrobage ayant la composition suivante, conformément à un procédé classique, pour obtenir des
20 granulés à action de longue durée C-1. La quantité de l'enrobage était d'environ 20% sur la base du poids des granulés non-enrobés.

25	Composant	% en poids
	Copolymère d'acide méthacrylique S	6,5
	Ester d'acides gras et de glycérol	0,5
	Talc	0,2
	Alcool éthylique	92,8
30	Total	100,0

Exemple 5

(1) Préparation de granulés non-enrobés D :

35 700 g de diclofénac sodique, 350 g d'acide fumarique, et 150 g d'amidon de maïs ont été mélangés et

pulvérisés. Les poudres fines ainsi préparées ont été traitées pour obtenir des granulés sphériques, à l'aide de 600 g de sucrose purifié qui correspondait à une fraction granulométrique de 595-841 μm (20-28 mesh), comme noyau, tout en pulvérisant une solution de 25 g d'hydroxypropyl cellulose dans 475 g d'alcool éthylique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant 3 heures à 55°C. Puis on a fait passer ces granulés séchés à travers un tamis de 1,19 mm d'ouverture de maille (14 mesh), en faisant suivre par un passage à travers un tamis de 595 μm d'ouverture de maille (28 mesh). Les granulés qui n'ont pas traversé le tamis de 595 μm d'ouverture de maille (28 mesh) ont été pris comme granulés non-enrobés D. La formulation de ces granulés non-enrobés D était la suivante :

15

Composant	% en poids
Diclofénac sodique	38,3
Acide fumarique	19,2
Amidon de maïs	8,2
Sucrose purifié	32,9
Hydroxypropyl cellulose	1,4
Total	100,0

20

(2) Préparation de granulés à action de longue durée D-1 de la présente invention

25

600 g de granulés non-enrobés D ont été placés dans un appareil d'enrobage à lit fluidisé. Les granulés ont été soumis à un enrobage par pulvérisation avec 900 g d'un liquide d'enrobage ayant la composition suivante, conformément à un procédé classique, pour obtenir des granulés à action de longue durée D-1. La quantité de l'enrobage était d'environ 6% sur la base du poids des granulés non-enrobés.

30

35

	Composant	% en poids
	Copolymère de méthacrylate d'aminoalkyle	3,3
	Polyéthylène glycol	0,5
5	Talc	0,2
	Alcool éthylique	96,0
	Total	100,0

Exemple 6

(1) Préparation de granulés non-enrobés E :

A des poudres mélangées de 700 g de diclofénac sodique, 350 g d'acide fumarique, 100 g d'amidon de maïs, 600 g de lactose, et 400 g de sucrose purifié, on a ajouté une solution de 60 g d'hydroxypropyl cellulose dans 540 g d'eau purifiée, et le mélange a été malaxé. Le produit malaxé a été traité pour obtenir des granulés sphériques à l'aide d'un dispositif de granulation cylindrique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant 3 heures à 55°C. Puis on a fait passer ces granulés séchés à travers un tamis de 1 mm d'ouverture de maille (16 mesh), en faisant suivre par un passage à travers un tamis de 560 µm d'ouverture de maille (30 mesh). Les granulés qui n'ont pas traversé le tamis de 560 µm d'ouverture de maille (30 mesh) ont été pris comme granulés non-enrobés E. La formulation de ces granulés non-enrobés E était la suivante :

	Composant	% en poids
30	Diclofénac sodique	31,8
	Acide fumarique	15,8
	Amidon de maïs	4,5
	Lactose	27,1
35	Sucrose purifié	18,1
	Hydroxypropyl cellulose	2,7
	Total	100,0

(2) Préparation de granulés à action de longue durée E-1 de la présente invention

500 g de granulés non-enrobés E ont été placés dans un appareil d'enrobage à lit fluidisé. Les granulés ont été soumis à un enrobage par pulvérisation avec 2 083 g d'un liquide d'enrobage ayant la composition suivante, conformément à un procédé classique, pour obtenir des granulés à action de longue durée E-1. La quantité de l'enrobage était d'environ 30% sur la base du poids des granulés non-enrobés.

Composant	% en poids
Copolymère d'acide méthacrylique L	6,5
Ester d'acides gras et de glycérol	0,5
Talc	0,2
Alcool éthylique	92,8
Total	100,0

Exemple Comparatif 1

(1) Préparation de granulés non-enrobés F (granulés non-enrobés ne contenant pas d'acide organique) :

800 g de diclofénac sodique et 400 g d'amidon de maïs ont été mélangés et pulvérisés. Les poudres fines ainsi préparées ont été traitées pour obtenir des granulés sphériques, à l'aide de 600 g de sucrose purifié qui correspondait à une fraction granulométrique de 595-841 μ m (20-28 mesh), comme noyau, tout en pulvérisant une solution de 25 g d'hydroxypropyl cellulose dans 475 g d'alcool éthylique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant 3 heures à 55°C. Puis on a fait passer ces granulés séchés à travers un tamis de 1,19 mm d'ouverture de maille (14 mesh), en faisant suivre par un passage à travers un tamis de 595 μ m d'ouverture de maille (28 mesh). Les granulés qui n'ont pas traversé le tamis de 595 μ m

d'ouverture de maille (28 mesh) ont été pris comme granulés non-enrobés F. La formulation de ces granulés non-enrobés F était la suivante :

5		Composant	% en poids
		Diclofénac sodique	43,8
		Amidon de maïs	21,9
		Sucrose purifié	32,9
10		Hydroxypropyl cellulose	1,4
		Total	100,0

(2) Préparation de granulés enrobés F-1 ne contenant pas d'acide organique

15 600 g de granulés non-enrobés F ont été placés dans un appareil d'enrobage à lit fluidisé. Les granulés ont été soumis à un enrobage par pulvérisation avec 1 667 g d'un liquide d'enrobage ayant la composition suivante, conformément à un procédé classique, pour obtenir des
20 granulés enrobés F-1. La quantité de l'enrobage était d'environ 20% sur la base du poids des granulés non-enrobés.

		Composant	% en poids
25		Copolymère d'acide méthacrylique S	6,5
		Ester d'acides gras et de glycérol	0,5
		Talc	0,2
		Alcool éthylique	92,8
30		Total	100,0

Exemple Comparatif 2

Préparation de granulés enrobés F-2 ne contenant pas d'acide organique :

35 600 g de granulés non-enrobés F ont été placés dans un appareil d'enrobage à lit fluidisé. Les granulés

ont été enrobés par pulvérisation avec 1 263 g d'un liquide d'enrobage ayant la composition suivante, conformément à un procédé classique, pour donner des granulés enrobés F-2. La quantité de l'enrobage était d'environ 8% sur la base du poids des granulés non-enrobés.

	Composant	% en poids
	Ethylcellulose	2,7
10	Polyvinyl pyrrolidone K-30	0,9
	Talc	0,2
	Alcool éthylique	96,2
	Total	100,0

15 Exemple 7

(1) Préparation de comprimés à action de longue durée G-1 de la présente invention

375 g de diclofénac sodique, 100 g d'acide fumarique, 500 g de phosphate de calcium dibasique, 262,5 g de lactose, et 12,5 g de talc ont été mélangés de façon homogène et moulés par compression pour obtenir des comprimés, chaque comprimé ayant un poids de 250 mg et un diamètre de 9 mm. La formulation des comprimés était la suivante :

	Composant	% en poids
	Diclofénac sodique	30,0
30	Acide fumarique	8,0
	Phosphate de calcium dibasique	40,0
	Lactose	21,0
	Talc	1,0
	Total	100,0

1 000 g des comprimés ont été placés dans un bac d'enrobage et ont été soumis à un enrobage par pulvérisation avec un liquide d'enrobage ayant la composition suivante, conformément à un procédé classique, jusqu'à ce que l'augmentation de poids par comprimé atteigne 10 mg. Des comprimés à action de longue durée G-1 ont ainsi été obtenus.

10	Composant	% en poids
	Ethylcellulose	2,7
	Polyvinyl pyrrolidone K-30	0,9
	Talc	0,2
	Alcool éthylique	96,2
15	Total	100,0

Exemple 8

Préparation de capsules à action de longue durée H-1 de la présente invention

14,37 g de granulés à action de longue durée C-1 préparés à l'Exemple 4 et 5,13 g de granulés non-enrobés F préparés à l'Exemple Comparatif 1 ont été mélangés de façon homogène et introduits dans des capsules, à raison de 195 mg par capsule, pour obtenir des capsules à action de longue durée H-1.

Exemple Comparatif 3

Préparation de capsules à action de longue durée I-1 ne contenant pas d'acide organique

14,37 g de granulés enrobés F-1 préparés à l'Exemple Comparatif 1 et 5,13 g de granulés non-enrobés F préparés à l'Exemple Comparatif 1 ont été mélangés de façon homogène et introduits dans des capsules, à raison de 195 mg par capsule, pour obtenir des capsules à action de longue durée I-1.

Exemple d'Essai 1

La dissolution du diclofénac sodique à partir des
granulés à action de longue durée préparés à l'Exemple 1 et
des granulés enrobés préparés à l'Exemple Comparatif 2 a été
mesurée par la méthode de la palette tournante (Pharmacopée
japonaise, 11^{ème} Edition), avec utilisation d'un tampon à
pH 6,8. Les résultats sont présentés sur la Figure 1. La
diminution de la libération du diclofénac sodique par les
granulés à action de longue durée par comparaison avec les
granulés enrobés ne contenant pas d'acide organique a été
démontrée.

Exemple d'Essai 2

La dissolution du diclofénac sodique à partir des
granulés à action de longue durée préparés aux Exemples 3 et
4, et celle des granulés enrobés, ne contenant pas d'acide
organique, préparés à l'Exemple Comparatif 1, ont été
mesurées par la méthode de la palette tournante (Pharmacopée
japonaise, 11^{ème} Edition), avec utilisation d'un tampon à
pH 7,5. Les résultats sont présentés sur la Figure 2. La
diminution de la libération du diclofénac sodique par les
granulés à action de longue durée par comparaison avec les
granulés enrobés qui ne contiennent pas d'acide organique, a
été démontrée.

Exemple d'Essai 3

123,2 mg de granulés à activité de longue durée
A-1 préparés à l'Exemple 1 et de granulés enrobés F-2, ne
contenant pas d'acide organique, préparés à l'Exemple
Comparatif 2, ont été administrés à des chiens briquets qui
avaient jeûné pendant une nuit, pour mesurer la
concentration en diclofénac dans le plasma, à des
intervalles prédéterminés, au moyen de la HPLC. Les

résultats sont présentés sur la Figure 3. La prolongation de la concentration plasmatique des granulés à action de longue durée A-1 par comparaison avec les granulés enrobés F-2, ne contenant pas d'acide organique, a été démontrée.

5

Exemple 9

(1, Préparation de granulés non-enrobés J :

525 g de diclofénac sodique, 130 g d'acide fumarique, 55 g de talc, et 10 g d'amidon de maïs ont été mélangés et pulvérisés. Les poudres fines ainsi préparées ont été traitées pour obtenir des granulés sphériques, à l'aide de 480 g de sucrose purifié qui correspondait à une fraction granulométrique de 595-707 μ m (24-28 mesh), comme noyau, tout en pulvérisant une solution de 27 g d'hydroxypropyl cellulose dans 513 g d'alcool éthylique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant 3 heures à 55°C. Puis on a fait passer ces granulés séchés à travers un tamis de 1,19 mm d'ouverture de maille (14 mesh), en faisant suivre par un passage à travers un tamis de 500 μ m d'ouverture de maille (32 mesh). Les granulés qui n'ont pas traversé le tamis de 500 μ m d'ouverture de maille (32 mesh) ont été pris comme granulés non-enrobés J. La formulation de ces granulés non-enrobés J était la suivante :

25

Composant	% en poids
Diclofénac sodique	42,8
Acide fumarique	10,6
30 Talc	4,5
Amidon de maïs	0,8
Hydroxypropyl cellulose	2,2
Sucrose purifié	39,1
Total	100,0

35

(2) Préparation de granulés à action de longue durée J-1 de la présente invention

500 g de granulés non-enrobés J ont été placés dans un appareil d'enrobage à lit fluidisé. Les granulés ont été soumis à un enrobage par pulvérisation avec 1 736 g d'un liquide d'enrobage ayant la composition suivante, conformément à un procédé classique, pour obtenir des granulés à action de longue durée J-1. La quantité de l'enrobage était d'environ 25% du poids des granulés non-enrobés.

Composant	% en poids
Copolymère d'acide méthacrylique S	6,5
Ester d'acides gras et de glycérol	0,5
Talc	0,2
Alcool éthylique	92,8
Total	100,0

(3) Préparation de granulés non-enrobés K :

337,5 g de diclofénac sodique, 760,5 g d'amidon de maïs et 222 g de sucrose purifié ont été mélangés et pulvérisés. Les poudres fines ainsi préparées ont été traitées pour obtenir des granulés sphériques, à l'aide de 523,5 g de sucrose purifié qui correspondait à une fraction granulométrique de 595-707 μ m (24-28 mesh), comme noyau, tout en pulvérisant une solution de 25,5 g d'hydroxypropyl cellulose dans 484,5 g d'alcool éthylique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant 3 heures à 55°C. Puis on a fait passer ces granulés séchés à travers un tamis de 1,19 mm d'ouverture de maille (14 mesh), en faisant suivre par un passage à travers un tamis de 500 μ m d'ouverture de maille (32 mesh). Les granulés qui n'ont pas traversé le tamis de 500 μ m d'ouverture de maille (32 mesh) ont été pris comme granulés non-enrobés K. La formulation de ces granulés non-

enrobés K était la suivante :

	Composant	% en poids
5	Diclofénac sodique	18,1
	Amidon de maïs	40,6
	Hydroxypropyl cellulose	1,4
	Sucrose purifié	39,9
10	Total	100,0

(4) Préparation de capsules à action de longue durée L-1 de la présente invention

306,8 g de granulés à action de longue durée J-1, 249,2 g de granulés non-enrobés K, et 4 g de talc ont été mélangés de manière homogène et introduits dans des capsules, à raison de 280 mg par capsule, pour obtenir des capsules à action de longue durée L-1.

Exemple d'Essai 4

20

Les granulés à action de longue durée L-1, préparés à l'Exemple 9, ont été administrés à 3 adultes de sexe masculin en bonne santé, 30 minutes après le repas, conjointement avec 180 ml d'eau, pour mesurer la concentration en diclofénac dans le plasma à des intervalles prédéterminés, au moyen de la HPLC. Les résultats sont présentés sur la Figure 4. Une concentration constante en diclofénac dans le plasma sur une longue période de temps après l'administration des capsules à action de longue durée a été mise en évidence.

30

Exemple 10

(1) Préparation de granulés non-enrobés M :

35

800 g de diclofénac sodique et 200 g d'amidon de maïs ont été mélangés et pulvérisés pour obtenir des poudres

fines N. De façon séparée, 200 g d'acide fumarique et 200 g
 d'amidon de maïs ont été mélangés et pulvérisés pour obtenir
 des poudres fines O. Les poudres fines N, puis les poudres
 fines O, ont été introduites dans un dispositif de
 5 granulation, à l'aide de 600 g de sucrose purifié qui
 correspondait à une fraction granulométrique de 595-707 μ m
 (24-28 mesh), comme noyau, tout en pulvérisant une solution
 de 30 g d'hydroxypropyl cellulose dans 570 g d'alcool
 éthylique. Les granulés ont ensuite été séchés pendant
 10 3 heures à 55°C. Puis on a fait passer ces granulés séchés
 à travers un tamis de 1,19 mm d'ouverture de maille
 (14 mesh), en faisant suivre par un passage à travers un
 tamis de 595 μ m d'ouverture de maille (28 mesh). Les
 granulés qui n'ont pas traversé le tamis de 595 μ m
 15 d'ouverture de maille (28 mesh) ont été pris comme granulés
 non-enrobés M. La formulation de ces granulés non-enrobés M
 était la suivante :

20	Composant	% en poids
	Diclofénac sodique	39,4
	Acide fumarique	9,9
	Amidon de maïs	19,7
	Sucrose purifié	29,5
25	Hydroxypropyl cellulose	1,5
	Total	100,0

(2) Préparation de granulés à action de longue durée M-1 de la présente invention

30 600 g de granulés non-enrobés M ont été placés
 dans un appareil d'enrobage à lit fluidisé. Les granulés
 ont été soumis à un enrobage par pulvérisation avec 1 667 g
 d'un liquide d'enrobage ayant la composition suivante,
 conformément à un procédé classique, pour obtenir des
 35 granulés à action de longue durée M-1. La quantité de
 l'enrobage était d'environ 20% du poids des granulés non-

enrobés.

	Composant	% en poids
5	Copolymère d'acide méthacrylique L	6,5
	Ester d'acides gras et de glycérol	0,5
	Talc	0,2
	Alcool éthylique	92,8
10	Total	100,0

Il est bien entendu que les modes de réalisation
ci-dessus décrits ne sont aucunement limitatifs et pourront
donner lieu à toutes modifications désirables sans sortir
pour cela du cadre de l'invention.

15

REVENDECATIONS

- 1 - Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée, caractérisée par le fait qu'elle comprend un composant à base de diclofénac sodique à libération
5 entretenue qui est préparé par application d'un enrobage à libération entretenue sur une composition pharmaceutique comprenant du diclofénac sodique et un acide organique.
- 2 - Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée selon la revendication 1, caractérisée par le
10 fait qu'elle comprend 2-50 parties en poids d'un acide organique pour 100 parties en poids de diclofénac sodique.
- 3 - Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée selon la revendication 1, caractérisée par le fait que ledit enrobage à libération entretenue comprend un
15 polymère soluble dans l'intestin, qui est soluble dans l'eau à un niveau d'acidité se situant dans la plage d'environ pH 5,5-7.
- 4 - Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée selon la revendication 3, caractérisée par le fait que ledit enrobage à libération entretenue comprend un
20 polymère soluble dans l'intestin, qui est soluble dans l'eau à un niveau d'acidité d'environ pH 7.
- 5 - Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée selon la revendication 1, caractérisée par le fait que ledit enrobage à libération entretenue comprend un
25 polymère insoluble dans l'eau.
- 6 - Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée selon la revendication 1, caractérisée par le fait que ledit enrobage à libération entretenue comprend
30 1 partie en poids d'éthylcellulose, 0,2-0,5 partie en poids de polyvinyl pyrrolidone, et 0,01-1,5 partie en poids de talc.
- 7 - Préparation de diclofénac sodique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que la
35 quantité dudit enrobage à libération entretenue sur la composition pharmaceutique représente 1-80% en poids de ladite composition pharmaceutique.

8 - Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée, caractérisée par le fait qu'elle comprend :

- (i) un composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue ; et
- 5 (ii) un composant à base de diclofénac sodique à libération rapide en une quantité de 10-50% en poids en tant que diclofénac sodique par rapport à la quantité totale de diclofénac sodique de la préparation.

10 9 - Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée selon la revendication 8, caractérisée par le fait que le composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue et le composant à base de diclofénac sodique à libération rapide sont mélangés.

15 10 - Préparation de diclofénac sodique à action de longue durée selon la revendication 8, caractérisée par le fait que le composant à base de diclofénac sodique à libération entretenue et le composant à base de diclofénac sodique à libération rapide forment des couches séparées.

FIG. 1

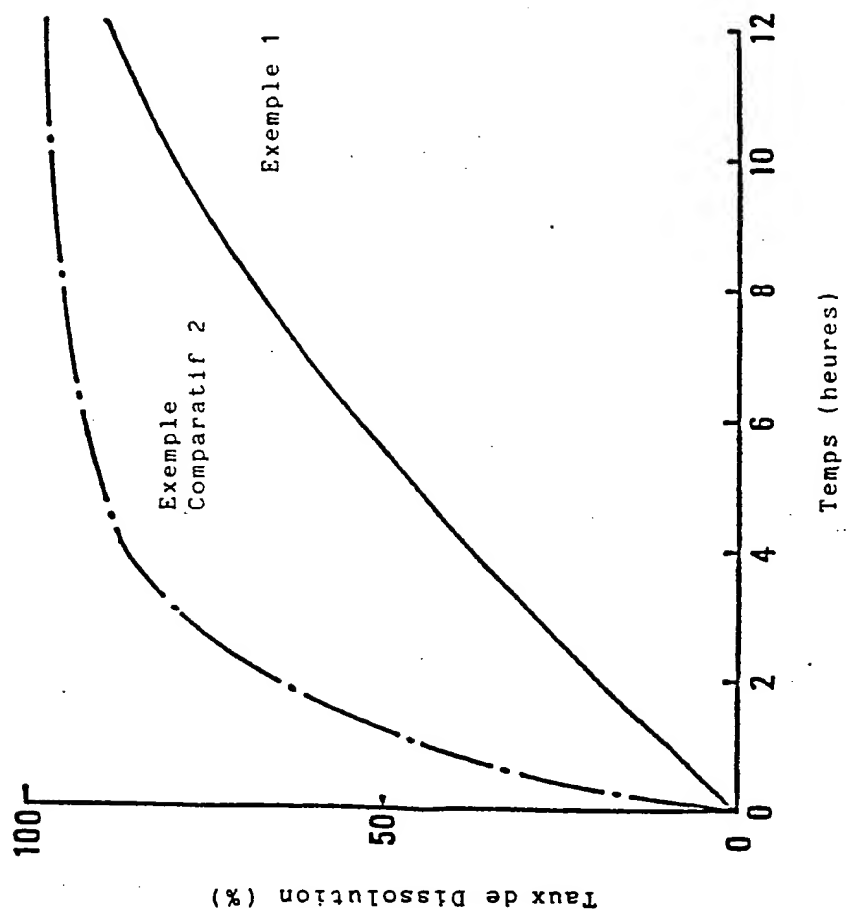
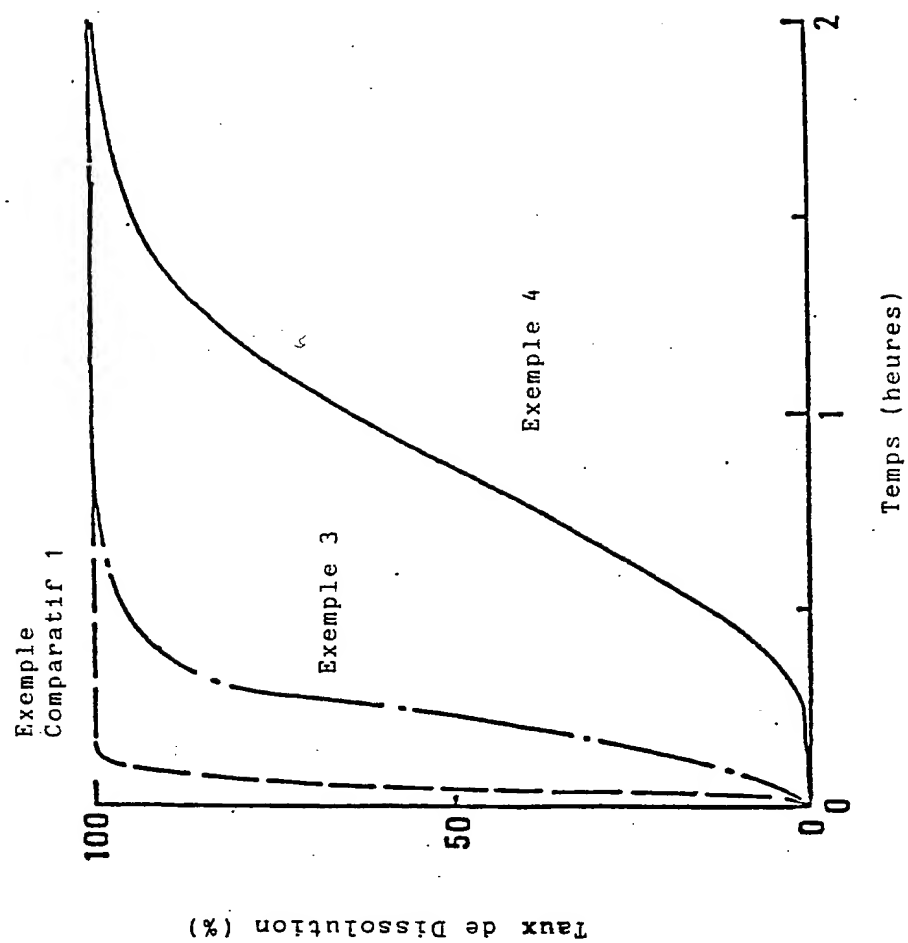
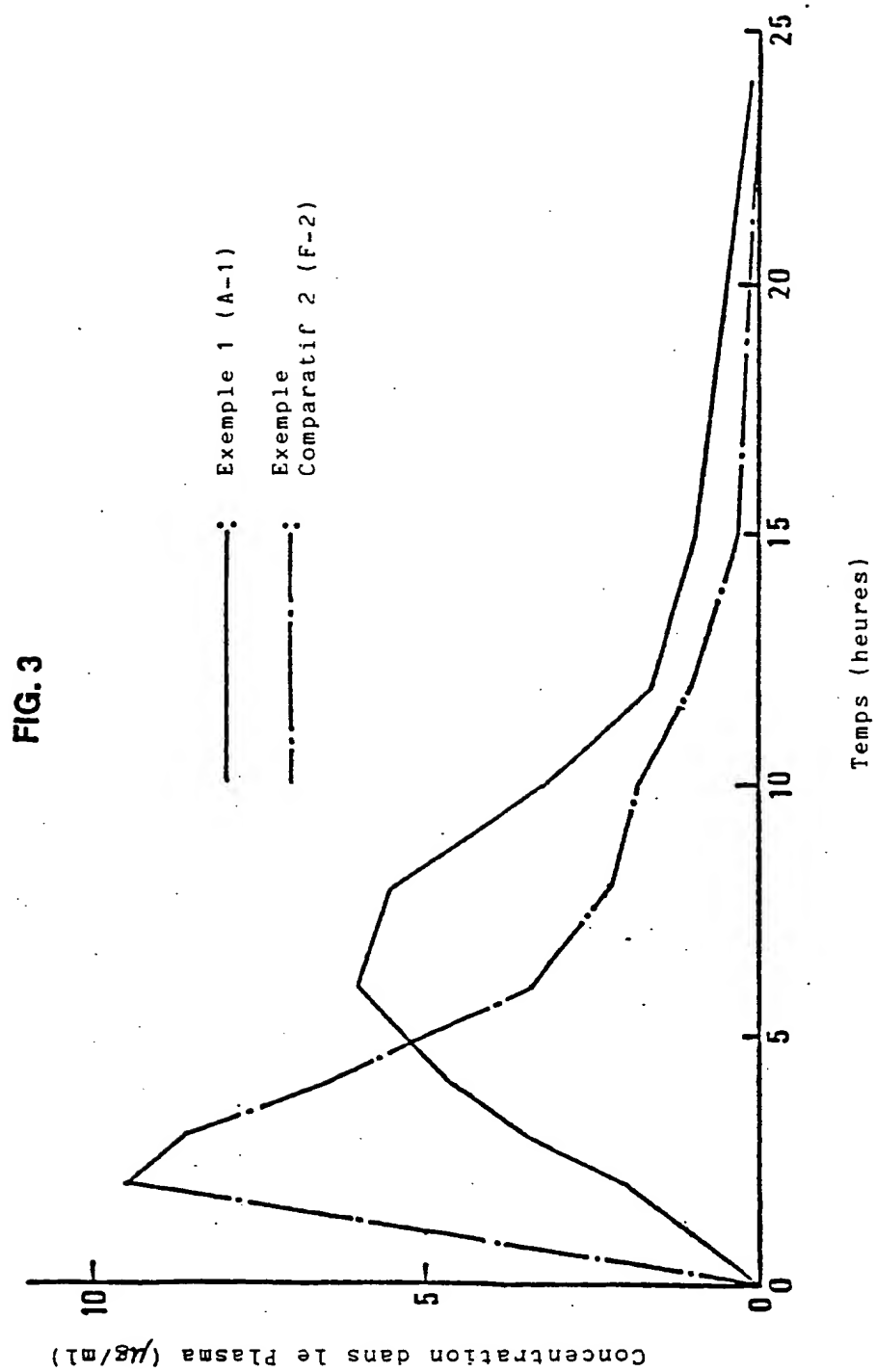
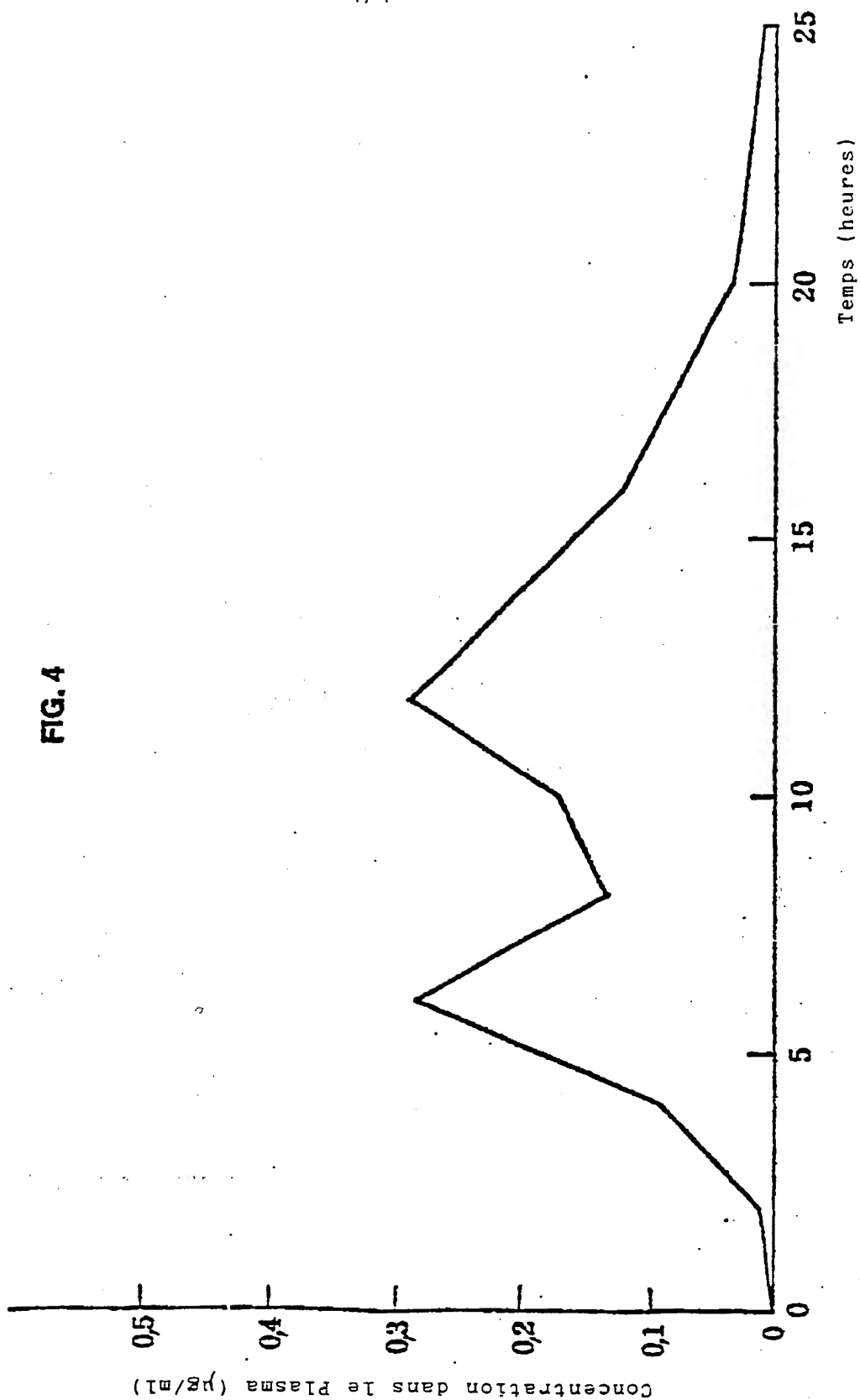


FIG. 2







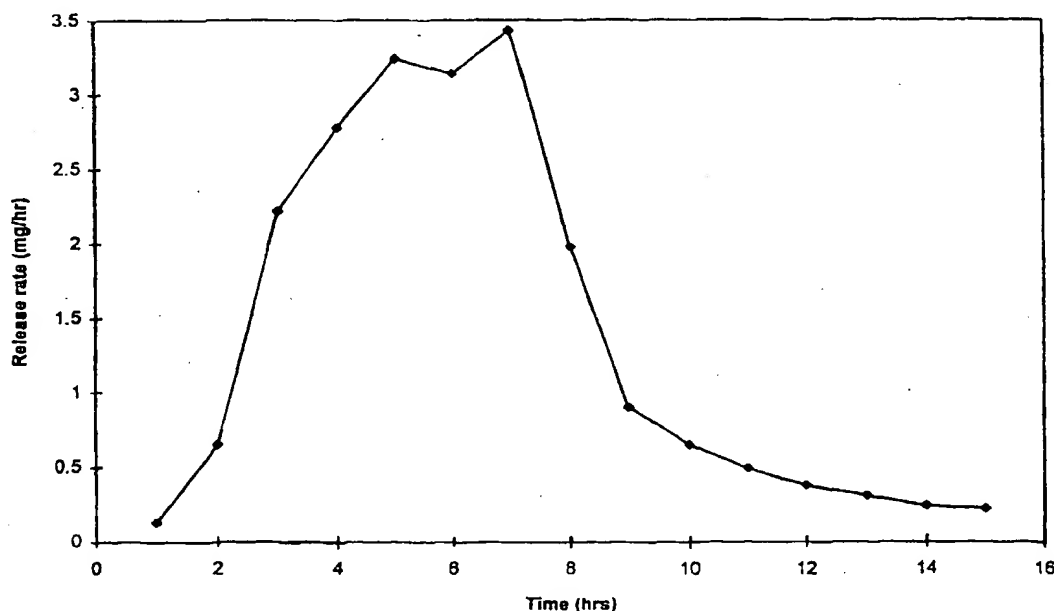
THIS PAGE BLANK (USPTO)



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/20, 9/28		A3	(11) International Publication Number: WO 98/06380
			(43) International Publication Date: 19 February 1998 (19.02.98)
(21) International Application Number: PCT/US97/13816			(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) International Filing Date: 8 August 1997 (08.08.97)			
(30) Priority Data: 60/023,286 16 August 1996 (16.08.96) US			
(71) Applicant: ALZA CORPORATION [US/US]; 950 Page Mill Road, P.O. Box 10950, Palo Alto, CA 94303-0802 (US).			
(72) Inventors: SHIVANAND, Padmaja; 870 E. El Camino Real #44, Mountain View, CA 94040 (US). AYER, Atul, D.; 931 Bautista Court, Palo Alto, CA 94303 (US). WRIGHT, Jeri, D.; 11305 Rolling Hills Drive, Dublin, CA 94568 (US). LAM, Andrew; 1506 38th Avenue, San Francisco, CA 94122 (US). HAMEL, Lawrence, G.; 1215 Arbor Court, Mountain View, CA 94040 (US).			
(74) Agents: SABATINE, Paul, L. et al.; Alza Corporation, 950 Page Mill Road, P.O. Box 10950, Palo Alto, CA 94303-0802 (US).			Published <i>With international search report.</i>
			(88) Date of publication of the international search report: 14 May 1998 (14.05.98)

(54) Title: DOSAGE FORM FOR PROVIDING ASCENDING DOSE OF DRUG



(57) Abstract

A bilayer and trilayer tablet and a dosage form are disclosed for administering a controlled and increasing dose of drug over time. A method is disclosed also for administering an increasing dose of drug over time.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						